Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Jena.
Direktor: Prof. Dr. W. H. Veil.

STANFORD UNIVERSITY
DEC
17
1938
LIBRARY

Über die Wirkung intravenös einverleibten Eisens.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich Schiller-Universität Jena

vorgelegt von

Friedrich Wickler
aus Triptis i. Thür.

1937

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der thüringischen Landesuniversität.

Gutachter:

Prof. Dr. Heilmeyer.

Jena, den 9. September 1937.

derz. Dekan.

Prof. Dr. Buhtz,

In Dankbarkeit meinen
Eltern zugeeignet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153320_0039

In der modernen Anaemieforschung sind die eisenempfindlichen Anaemien von besonderem klinischen und pathophysiologischem Interesse. Sie werden erstens durch die therapeutische Einwirkung von Eisenverbindungen und zweitens durch morphologische Kriterien scharf umrissen. Alle Indices wie Haemoglobinfüllung, Zellvolumen, Zelldurchmesser und Färbeindex sind erniedrigt. Die neugebildeten Erythrocyten sind klein und haemoglobinarm. Das Serum ist oft farbstoffarm, fast wasserhell. Bei den chronischen Blutungsanämien, besonders bei langandauernden Ulcusblutungen, ferner bei der sogenannten achylischen Chloranaemie (Knud Faber, Kaznelson) (3), dem neuartigen Anaemiebild, das sich besonders bei Frauen im dritten bis sechsten Lebensjahrzehnt meist in Verbindung mit Säurelosigkeit des Magensaftes vorfindet, finden wir diese Merkmale am ausgeprägtesten. Hierher zählen auch noch Anaemien, die wir bei heruntergekommenen Menschen mit schlechten Ernährungsbedingungen (Wanderburschen) beobachten; auch Anaemien bei Darmerkrankungen mit Resorptionsstörungen sowie solche nach Magenoperationen, vorwiegend nach großen Resektionen oder bei schlecht funktionierenden Gastroenterostomien. Das gleiche Anaemiebild finden wir bei Wurmkrankheiten, am deutlichsten bei Trägern von Ankylostomum duodenale. Hier sind nach Untersuchungen von W. O. Crutz (2) die dauernden geringen Blutverluste und die durch die Parasiten hervorgerufenen Ernährungsstörungen und nicht besondere Wurmtoxine für die Genese ausschlaggebend.

Andere Symptome zeigen sich noch bei schweren und lange andauernden Fällen dieser Anaemieformen, am deutlichsten, jedoch nicht ausschließlich, bei der achylischen Chloranaemie. Diese Symptome stehen zwar nicht direkt mit der Hämoglobinverminderung in Verbindung. Es sind trophische Störungen an den Nägeln und Haaren, Veränderungen der Haut und Schleimhaut, besonders der Zunge, worüber später noch zu berichten wäre.

Therapeutisch ging man gegen diesen Formenkreis mit der Zufuhr möglichst großer Eisenmengen vor. Die hervorragende Wirkung des Ferrum reductum ist schon seit Nägeli bekannt. Mit der Dosis stieg man immer mehr an, bis 10 g täglich. Tatsächlich beobachtet man danach den Eintritt einer ausgezeichneten Regeneration, Hämoglobin und Erythrocytenwerte steigen, oft tritt am Anfang eine Reticulocytenkrise auf. Die Zellformen nähern sich im Laufe der Behandlung der Norm. Leider aber sieht man bei

häufiger Durchführung dieser Behandlung immer wieder Fälle auftreten, bei denen die Ferrum-reductum-Therapie wegen der dabei auftretenden Magen-Darmstörungen undurchführbar ist. Die Patienten verweigern schließlich die Einnahme des Medikamentes auf Grund von Magen-Darmschmerzen, Durchfällen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Da schon vor der Behandlung bei einem großen Teil dieser Fälle schwerere Verdauungsstörungen bestehen, leuchtet das auch ein. Meistens geht man dann zu anderen Eisenpräparaten über, auch damit aber kann man keinen großen Erfolg buchen. Entweder werden auch diese schlecht vertragen oder die Anaemie zeigt keine Besserung. In solchen Fällen besteht der Wunsch nach einem injizierbaren Eisenpräparat von absolut sicherer Wirkung. Da nach den Berichten Starkensteins (14) die Eisenwirkung im wesentlichen dem Ferro-Eisen zukommt, habe ich auf Veranlassung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Heilmeyer Versuche in dieser Richtung unternommen. Sowohl mit Ferro-Chlorid, als auch mit Ferro-Sulfat erzielten wir eindeutige Erfolge. Jedoch sind diese Lösungen nicht haltbar und müssen jedesmal frisch hergestellt werden. Manchmal treten auch Schädigungen der Venenwand mit Thrombosierung auf. Wir hatten daher das Verlangen, das Eisen möglichst an einen physiologischen Stoff zu binden, der es in zweiwertiger Form stabilisiert, seine Reizwirkung auf das Gewebe abschwächt und gleichzeitig eine möglichst günstige Wirkung auf die Blutbildung ausübt. Diesen Forderungen entspricht in hervorragender Weise das Vitamin C, die Ascorbinsäure. Nach den Untersuchungen von Seyderhelm (12) kommt der Ascorbinsäure eine das Knochenmark stimulierende Wirkung zu. Ihre stark reduzierende Wirkung ist bekannt. Auf unsere Anregungen hin stellte deshalb Herr Priv.-Doz. Dr. Maurer (8), der selbst über Ascorbinsäuresynthese gearbeitet hat, das Komplexsalz des zweiwertigen Eisens aus der Ascorbinsäure und aus der Isoascorbinsäure her. Das blaue Komplexsalz ist wasserlöslich mit neutraler Reaktion. Die tintenblaue Lösung wird schon im schwachsauren Milieu farblos, behält aber trotzdem ihre volle physiologische Wirkung. An der Luft wird der Komplex sehr langsam oxydiert, so daß die Lösungen unter Luftabschluß gehalten werden müssen. Im Laufe der einjährigen Erfahrung hat sich gezeigt, daß die Eisensalze sowohl der Ascorbinsäure wie der Isoascorbinsäure für die Eisentherapie völlig gleichwertig sind. Dies ist dadurch zu erklären, daß durch partielle Oxydation bei der Darstellung der Komplexsalze die räumlichen Verschiedenheiten der isomeren Säuren weitgehend ausgeglichen werden. Nähere Angaben über den chemischen Teil der neuen Verbindungen wird Herr Dr. Maurer an anderer Stelle veröffentlichen.

Die Konzentration für intravenöse Injektionen wurde so gewählt, daß 10 mg Eisen in 1 ccm gelöst waren. Die Injektionen wurden in sämtlichen Fällen gut vertragen. Gewöhnlich wurde täglich einmal, manchmal auch zweimal 1 ccm injiziert. Während der Injektion tritt leichtes Wärme- bis Hitzegefühl auf, ähnlich wie bei Injektion von Calciumlösungen. Manchmal sieht man auch leichte vasomotorische Erscheinungen mit Gefäßerweiterung vor allem im Gesicht. Die Erscheinungen sind um so geringer, je schwerer die zu behandelnde Anaemie ist. Sonstige unangenehme Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen. Auch bei wochenlanger täglicher Verabreichung wurden keinerlei schädliche Nebenwirkungen beobachtet. Lokale Schäden wurden bei einwandfreier Injektionstechnik nicht gesehen, bei paravenöser Injektion kommt es zu leicht abheilenden Infiltraten. Zur Behandlung kamen fast ausschließlich eisenempfindliche Anaemien. Im folgenden gebe ich den Erfolg der Behandlung mit kurzer Angabe der Krankengeschichte wieder.

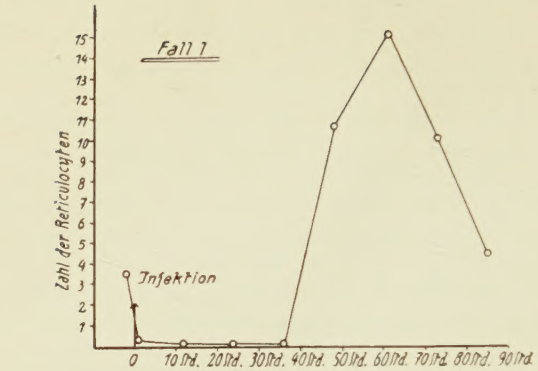
Beobachtungen.

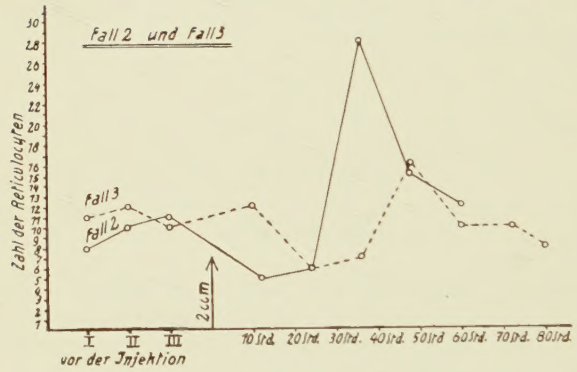
Normalfälle:

Kurz nach der Injektion tritt leichtes Wärme- bis Hitzegefühl auf sowie geringe vasomotorische Erscheinungen vor allem im Gesicht, die sehr schnell zurückgehen. Injektionsmenge pro Fall 2 ccm = 20 mg ascorbinsaures Eisen.

Fall 1 (Fr.): Bei einer Injektion von 5 ccm Ferrochloridlösung ist bereits nach einer Stunde ein Reticulocytenabfall auf 1 zu verzeichnen, dem eine 40stündige Krise folgt, während der überhaupt keine Reticulocyten nachzuweisen sind. Nach 50 Stunden kommt das Eisen zur Wirkung, die nach 61 Stunden ihren Höhepunkt mit fünffacher Normalzahl erreicht und nach 85 Stunden wieder zur Norm abgefallen ist (siehe Kurve Fall 1).

Fall 2 (Sch.): Bis 24 Stunden nach der Injektion von 2 ccm ascorbinsaurem Eisen Abfall um die Hälfte, nach weiteren 12 Stunden Anstieg zur 2½-fachen Normalzahl, wobei jugendliche Formen auftreten (Gruppe II: 3, Gruppe III: 8, Gruppe IV: 17). Nach weiteren 12 Stunden ist der Abfall im Gange noch mit Anwesenheit von Gruppe II: 1, Gruppe III: 4, Gruppe IV: 10. Dann folgt der Abfall zur Norm.

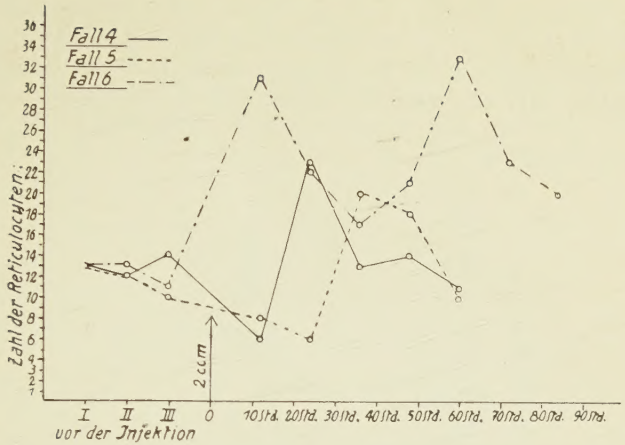




Fall 3 (Wi.): 24 Stunden nach der Injektion von 2 ccm acorbinsaurem Eisen Reticulocytenabfall um 50 %, der 12 Stunden andauert. 12 Stunden später Anstieg auf die doppelte Zahl, auch mit Verdoppelung der Gruppe III. Nach weiteren 12 Stunden sind die Reticulocyten zur Norm abgefallen.

Fall 4 (Wo.): 12 Stunden nach Injektion von 2 ccm ascorbinsaurem Eisen Abfall um die Hälfte; 12 Stunden später knapp verdoppelte Normalzahl mit Auftreten der Gruppe II: 1, III: 4, IV: 18. Nach weiteren 12 Stunden Abfall zur Norm.

Fall 5 (Ha.): Bis 24 Stunden nach der Injektion von 2 ccm ascorbinsaurem Eisen Abfall der Reticulocyten um die Hälfte. 12 Stunden später Anstieg auf die doppelte Normalzahl, wobei Gruppe III verdreifacht ist. Dann Abfall zur Norm.



Fall 6 (Pa.): Nach 12 Stunden fast verdreifachte Reticulocytenzahl mit gleicher Erhöhung der Gruppe III von 4 auf 12. Nach weiteren 24 Stunden Abfall der Reticulocyten um ein Drittel und einen Tag später wieder Anstieg zur dreifachen Normalzahl analog dem ersten Anstieg. Dann endgültiger Abfall zur Norm.

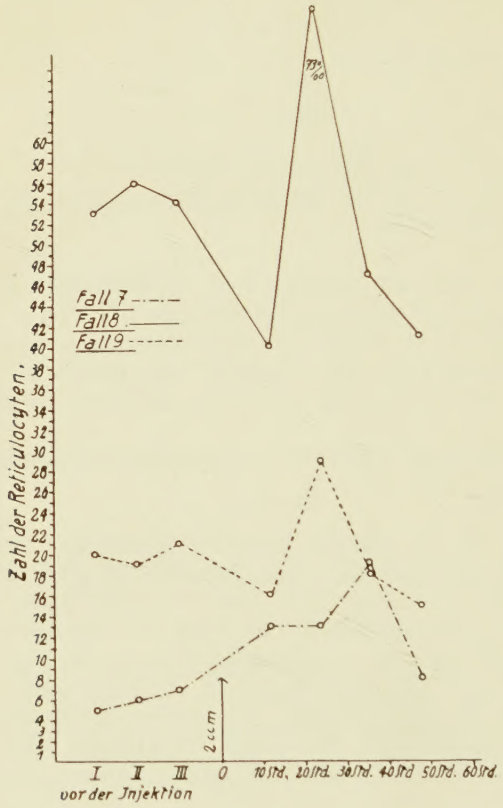
Drei anaemische Fälle mit einmaliger Injektion von 1 ccm ascorbinsaurem Eisen:

Fall 7 (H. U. K. G. 339/35): Schwere sekundäre Anaemie unbekannter Genese, wahrscheinlich Schwäche der blutbildenden Organe. Das Blutbild zeigt 76 % Hgl., 5,1 Mill. Ery.; die Reticulocyten eine Durchschnittszahl von 6 %o. 12 Stunden nach der einmaligen Injektion von 2 ccm ascorbinsaurem Eisen beobachten wir bereits eine Verdoppelung der Reticulocyten und nach 36 Stunden eine Verdreifachung. 12 Stunden später ist die Zahl bereits wieder annähernd zur Norm abgefallen. Der Verlauf der Kurve ist dem Verlauf beim Normalen analog.

Fall 8 (O. H. K. G. 557/35): Ulcus duodeni, Gastritis, sekundäre Anaemie. 50 % Hgl., 2,5 Mill. Ery., Durchschnittszahl der Reticulocyten 54 %o. 12 Stunden nach der Injektion von 2 ccm ascorbinsaurem Eisen Abfall auf 40 %o, nach weiteren 12 Stunden Höhepunkt mit 73 %o. 12 Stunden später Abfall auf 47 %o.

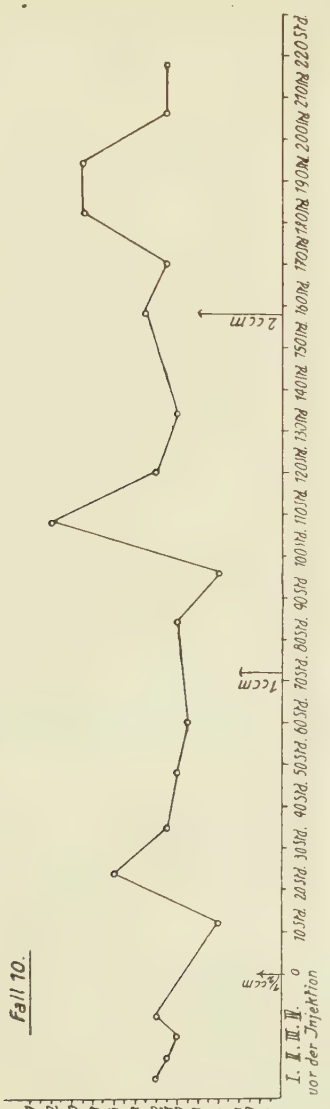
Fall 9 (A. C. K. G. 2412/34): Vgl. Fall 34. 70 % Hgl., 3,4 Mill. Ery., durchschnittlich 20 %o Reticulocyten. 12 Stunden nach der Injektion von 2 ccm ascorbinsaurem Eisen Abfall auf 16 %o; nach 24

Stunden Anstieg auf 29 %, 12 Stunden später wieder Abfall auf 18 %. Die Kurven verlaufen analog den Kurven nach Injektionen bei Gesunden. Allerdings ist zu bemerken, daß die Reticulocyten im 2. und 3. Fall nur um die Hälfte der Ausgangszahl angestiegen sind, während wir sonst deren Verdoppelung bis Verdreifachung beobachten.



Fall 10 (Dosisversuch): Bei einer Frau mit durchschnittlich 11 % Reticulocyten im Blut wird eine Injektion von ½ ccm ascorbinsaurem Eisen vorgenommen. Wie in den anderen Fällen beobachten wir Abfall auf die Hälfte (6 %) nach 12 Stunden und nach 24 Stunden Anstieg auf 16 %. Nach der Rückkehr zur Norm, das ist 60 Stunden nach der ersten Injektion, wird 1 ccm ascorbinsaures Eisen gegeben. Wieder Abfall auf die Hälfte (6 %) und Anstieg auf das Doppelte der Normalzahl (22 %) mit folgendem Abfall

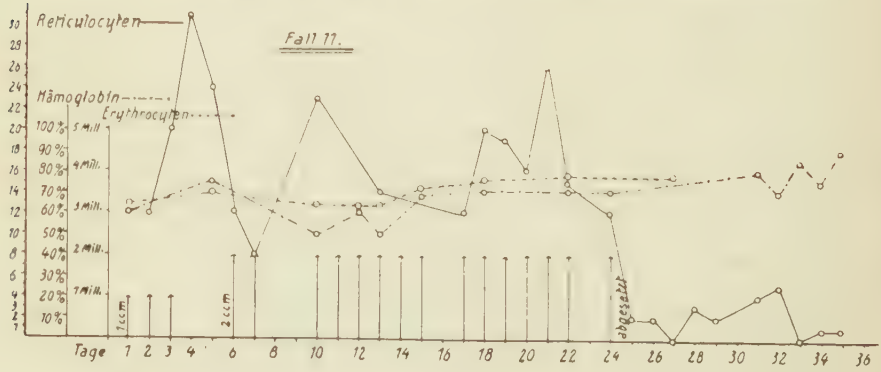
zum Ausgangswert nach 48 bis 60 Stunden. 80 Stunden nach der zweiten Injektion werden 2 ccm injiziert. Kein Abfall, gleich Anstieg auf 19 ‰, 12 Stunden anhaltend, dann Abfall zur Norm. Es ist zu beobachten, daß nach Injektion von 1 ccm ascorbin-



saurem Eisen eine stärkere Wirkung auf das Blutbild ausgeübt wird, als bei Gabe von $^1/_2$ ccm. Durch die Injektion von 2 ccm wird die Wirkung noch mehr verstärkt, der Anstieg hält sich 12 Stunden auf dem Höhepunkt. Das Optimum der Injektionsmenge dürfte wohl bei 1 ccm liegen.

Injektionen am Kranken:

Fall 11 (M. K. K. G. 1417/34): 38jähriger Schuster mit plötzlich aufgetretener Magenblutung. Blutendes, chronisches Ulcus duodeni, sekundäre Anaemie. Großer kräftiger Mann in ausreichendem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute extrem ausgeblutet. Benzidin +. Im nüchternen Zustand betragen im Magensaft die Gesamtacidität 6, die freie Salzsäure —25 und erreichen nach 80 Minuten ihre höchsten Werte mit einer Ges.-Acid. von + 37 und freie Salzsäure von + 33; 10 Minuten später sind sie schon wieder auf Ges.-Acid. 11 und freie Salzsäure — 18 abgefallen. Patient bekommt Ulcuskur und wegen der sekundären Anaemie (60 % Hgl., 3,16 Mill. Ery.) Eisenchlorid intravenös. 3 Tage je 1 ccm. Hämoglobin steigt auf 75 %, Erythrocyten auf 3,3 Millionen. 2 Tage Pause; dann wieder 13 Tage je 2 ccm Eisenchlorid injiziert. Durch eine neue Blutung ist am 4. Tage dieser Gabenreihe das Hämoglobin auf 55% und die Erythrocyten auf 3,3 Mill. zurückgegangen. Diese Werte steigen aber wieder an und am Ende der Injektionen haben wir 70 % Hgl. und 3,8 Mill. Ery. Es werden noch 3 mal 2 ccm Ferrochlorid gegeben. Patient fühlt sich wohl und vollkommen beschwerdefrei. Hämoglobin beträgt jetzt 75 %, Ery. 3,9 Mill. 11 Tage später wird Patient als geheilt entlassen mit 85 % Hgl., normaciden Säurewerten und gutem Allgemeinbefinden. Blut ließ sich im Stuhl nicht mehr nachweisen.



Fall 12 (P. P. K. G. 1557/34): 31jähriger, kräftiger, muskulöser Landarbeiter in gutem Ernährungszustand mit Ulcus praepyloricum, Gastritis, Periduodenitis, Hypermotilität des Dickdarms, Magenschmerzen, häufiges Aufstoßen, Sodbrennen. Benzidin im Stuhl positiv. Kommt nach einem Ohnmachtsanfall in die Klinik. Im nüchternen Zustand hat Patient eine Ges.-Acid. von + 14 und freie Salzsäure von — 20. Diese Werte werden 100 Minuten nach dem Alkoholprobetrunk normacid (Ges.-Acid. 46, freie Salzsäure + 40), fallen dann aber wieder ab und betragen 160 Minuten nach dem Alkoholprobetrunk — 8 Ges.-Acid., freie Salzsäure — 26 und nach 180 Minuten freie Salzsäure — 26, Ges.-Acid. + 1. Im Blutbild zeigt sich eine sekundäre Anaemie. 65 % Hgl., 3,8 Mill. Ery. Patient bekommt Ulcuskur und Ferrochlorid 5 Tage lang 1 ccm täglich. Das Hämoglobin steigt auf 70% und die Erythrocyten auf 3,6 Mill. Die Benzidinprobe wird negativ. Es werden an den nächsten beiden Tagen je 2 ccm Eisenchlorid injiziert, aber da Thrombosierung der Vene auftritt, muß es abgesetzt werden. Nach 2 Tagen Pause wird dann 6 Tage lang Eisenchlorür (1 ccm pro die) gegeben, und nach Ablauf dieser Zeit fühlt sich Patient bedeutend wohler und ist teilweise außer Bett. 90 % Hgl., 5 Mill. Ery. Ferrochlorür wird abgesetzt und nach weiteren 20 Tagen wird der Patient mit einer Gewichtszunahme von 11 kg entlassen.

Fall 13: Laborantin, Anfang der 20er Jahre, mit konstitutioneller sekundärer Anaemie. 73 % Hgl., 4,04 Mill. Ery. 10 Tage ambulante Behandlung mit täglich 1 ccm Ferrochloridlösung intravenös. Die Erythrocyten sind nach 5 Tagen bereits auf 5,02 Mill. angestiegen und das Hämoglobin auf 82 %. Am 10. Tage war jedoch ein Abfall eingetreten auf 70 % Hgl. und 4,52 Mill. Ery. Aus äußeren Gründen mußte die Behandlung abgebrochen werden. 3 Wochen später ergab eine Untersuchung 92 % Hgl.

Fall 14 (Ch. S. K. G. 1787/34): Bei einem 13jährigen Mädchen war die erste Menstruation abundant aufgetreten und hielt etwa 14 Tage an. Der behandelnde Arzt brachte die Blutung mit Teucin-Tropfen zum Stillstand. Als die Patientin am darauffolgenden Tage Rad fuhr, trat sofort eine starke Blutung auf, weswegen sie in die Frauenklinik eingeliefert wurde. Hier wurde sie mit einer Abrasio mucosae und einer Bluttransfusion (300 ccm) behandelt. Zur Blutstillung bekam sie Clauden, Tutofusin und Tamponade. Früher war niemals ein Zeichen erhöhter Blutungsbereitschaft beobachtet worden. Zur Behandlung der aufgetretenen sekundären Anaemie wird Patientin in die Medizinische Klinik verlegt und befindet sich in leicht reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sind in höchstem Grade

anaemisch. Thrombopenie mit stark verringerter Blutungszeit. (4 Stunden, Gerinnungszeit 3 Minuten). Milz perkutorisch leicht vergrößert, palpatorisch nicht nachweisbar. 30 % Hgl., 1,3 Mill. Ery., Thrombocyten 210 000. Behandlung mit Cebion in Tabletten, später intravenös mit 1 ccm Eisenchlorür und Schonkost. Vor der ersten Eiseninjektion hatte Patientin 7 Tage lang Cebion in Tabletten (insgesamt 35 Tabletten) und 3 Tage lang 3mal 0,05 Cebion intravenös erhalten. Das Hämoglobin betrug 32 %, die Erythrocyten 1,6 Mill. Von nun an wird 17 Tage lang 1 ccm Eisenchlorür in Verbindung mit 0,05 Cebion gegeben. Hämoglobin steigt auf 48 %, Ery. auf 3,3 Mill. Allgemeinbefinden gut. Thrombocytenabfall auf 73 000. Es wird Cupremon gegeben (2 Tage 3 mal 1 Tablette, 2 Tage 4 mal 1, 2 Tage 3 mal 1 Tablette). Das Blutbild zeigt jetzt 63 % Hgl., 4,2 Mill. Ery. Eisenchlorür und Cebion werden abgesetzt. Weiterbehandlung mit 6 mal tägl. 1 Tabl. Cupremon und Gemüsesäfte. Nach 13 Tagen wird Patientin aus äußeren Gründen entlassen, nachdem sie die letzten 3 Tage wieder 1 mal 0,05 Cebion pro die erhalten hatte. Sie befindet sich in ganz erheblich gebessertem Allgemeinzustand. Das Hämoglobin beträgt 76 %, die Erythrocyten 4,4 Mill., Thrombocyten 123 000, Blutungszeit 15 Minuten, Gerinnungszeit 2 Min. 10 Sek.

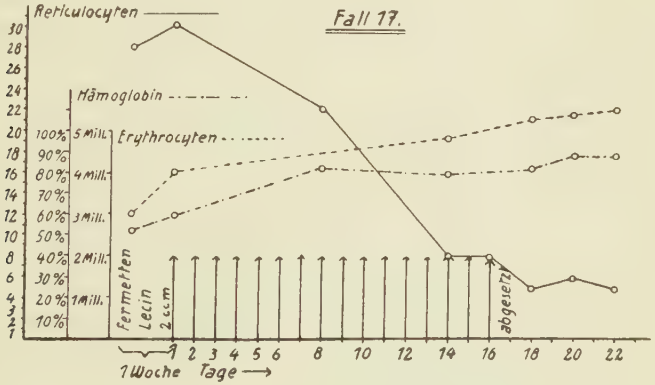
Fall 15 (E. K. K. G. 782/33): 22jähriges Hausmädchen. Aus der Frauenklinik nach Kaiserschnitt in die Medizinische Klinik verlegt. Große Blutverluste. Postoperative eitrige Bronchitis, histaminrefraktäre Achylie, mikrocytäre Anaemie. Hgl. 41%, Ery. 3,8 Mill. Zunächst Behandlung mit Ferrum reductum, 3 Wochen lang täglich 3 bis 6 mal 0,3. Daraufhin Hämoglobinanstieg bis 55 %. Die ersten 10 Tage wurden außerdem noch 2 Glas Saalfelder Heilquelle täglich verabreicht. Auf die Eisengaben hin traten Durchfälle und heftige Magenbeschwerden auf, die zum Absetzen zwangen. Nach 10 Tagen Pause, die zur Beschaffung der Präparate notwendig war, wurde ascorbinsaures Eisen (täglich 10 mg) 19 Tage lang intravenös injiziert. Der Hgl.-Gehalt stieg in dieser Zeit von 62 auf 78 %, die Erythrocytenzahl von 4,4 auf 4,9 Millionen. Die Patientin gibt an, daß sie sich seitdem viel wohler fühle. Der Appetit hat unter der Behandlung wesentlich zugenommen.

Fall 16 (E. W. K. G. 215/33): 38jährige Frau wurde wegen rupturierter Tubargravidität mit riesigem Douglashaematom in die Frauenklinik eingeliefert und dort operiert. Danach Verlegung in die Medizinische Klinik. 41 % Hgl., 2,0 Mill. Ery. 10 Tage später 42% Hgl., 2,5 Mill. Ery. Keine wesentliche Reticulocytenvermehrung. Wegen dieser auffallend schlechten spontanen Regeneration wurden täglich 10 mg ascorbinsaures Eisen intravenös verabreicht.

Bereits nach 8 Tagen stieg das Hämoglobin auf 47 %, die Ery. auf 2,9 Mill., nach 31 Tagen Hgl. 86 %, Ery. 4,6 Mill.

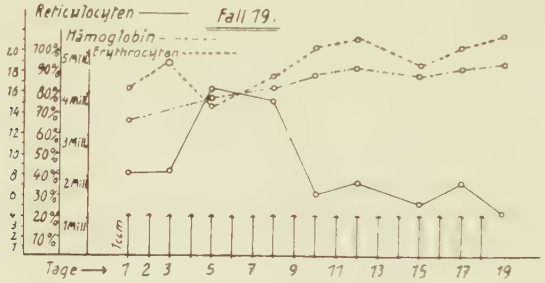
Fall 17 (O. T. K. G. 2343/34): 52jähriger Wanderbursche. Seit vielen Jahren allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Luftmangel, abends Beinschwellung. Hgl. 52 %, Ery. 3,0 Mill., Leukocyten 5000, Serum hell. εb 0,63. Schlechter Ernährungszustand, Zunge glatt, atrophisch. Subacidität, auf Histamin nur sehr geringe Säureentwicklung bis maximal freie Salzsäure 11, Ges.-Acid. 23. Da sonst kein Grund für die Anaemie gefunden werden konnte, wurde achylische Chloranaemie angenommen. Zunächst Behandlung mit Fermetten (6 mal 1) und Lecin, 2 mal 1 Eßlöffel, insgesamt 2 g Eisen täglich. Anstieg in einer Woche auf 60 % Hgl. Danach vermehrt Stühle. Übergang zur intravenösen Therapie mit 20 mg ascorbinsaurem Eisen täglich. Nach 16 Tagen Hgl. 80 %, Ery. 4,8 Mill. In weiteren 6 Tagen stieg der Hämoglobinspiegel auch nach Absetzen der Eisenzufuhr weiter auf 88 % und 5,5 Mill. Ery. Unter der Behandlung blüht Patient sichtlich auf. Müdigkeit und Schwäche schwinden, Appetit und Gewicht nehmen zu.

Fall 18 (H. H. K. G. 2329/34): 14jähriges Mädchen mit skrofulösen Drüsen, Conjunctivitis excematosa, leichte sekundäre Anaemie. Hgl. 83%, Ery. 4,4 Mill., 13 000 Leuk. Erhält insgesamt 8 ccm ascorbinsaures Eisen = 80 mg Eisen innerhalb 7 Tagen. Unter dieser Behandlung steigen die Hgl.-Werte von 83 % auf 95 %, die Erythrocyten von 4,4 auf 5 Mill.



Fall 19 (F. Sch. K. G. 2202/34): 25jähriger Schlosser mit penetrierendem Ulcus duodeni. Schwere Gastritis mit Subacidität, häufig Erbrechen. Kein Blut im Stuhl. Ulcusdiät. Hgl. 65 %, Ery. 4,0

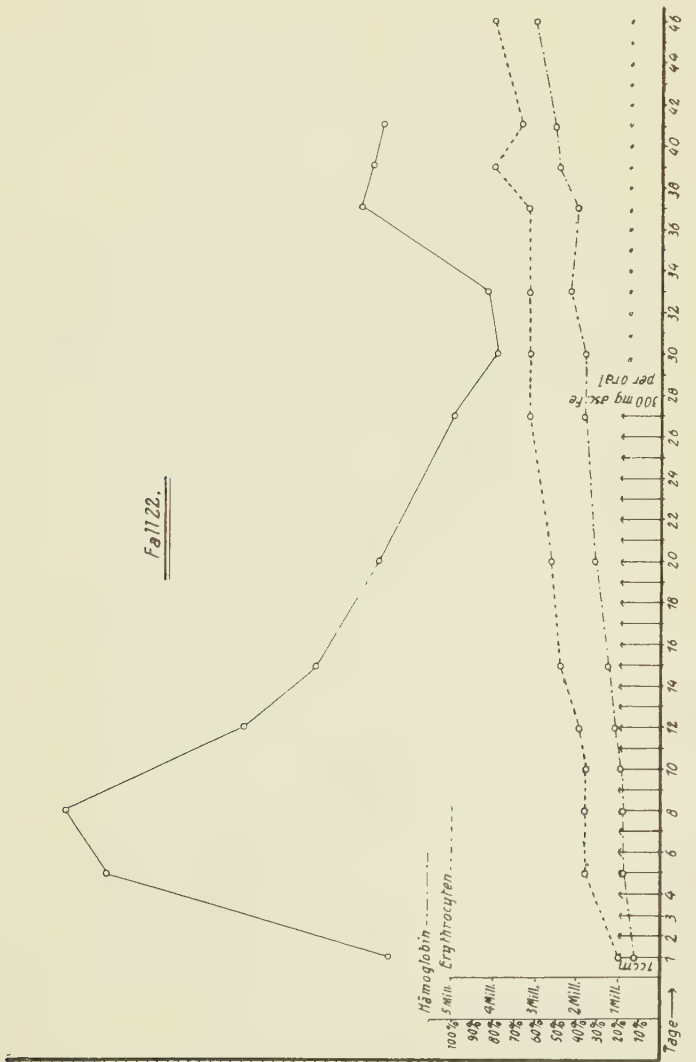
Mill. Um Magen zu schonen, wird sofort intravenöse Eisentherapie eingeleitet. 1 ccm ascorbinsaures Eisen täglich. In 18 Tagen Anstieg auf 92 % Hgl. und 5,3 Mill. Ery. Unter der Behandlung auffallende Besserung des Appetits und Rückgang der Müdigkeit. Gewichtszunahme.



Fall 20 (S. W. K. G. 2249/34): 19jährige Verkäuferin. Seit 1933 Ulcus mit periodischen Beschwerden. Subacide Gastritis und Periduodenitis. Ulcusdiät. Hgl. 74 %, Ery. 4,2 Mill. Erhält 14 ccm ascorbinsaures Eisen = 140 mg innerhalb 8 Tagen. Während dieser Zeit Anstieg der Hämoglobinwerte von 74 auf 88 % und der Erythrocytenwerte von 4,2 auf 5,0 Mill.

Fall 21 (O. F. K. G. 857/33): 70jähriges Fräulein, kommt wegen schwerer Ulcusblutung mit 20% Hgl. und 1,5 Mill. Ery. in die Klinik. Wegen bedrohlichen Zustandes 2 mal Transfusion von 500 ccm Zitratblut. Erhält Ulcusdiät. Magenuntersuchung nach Stillstand der Blutung ergibt chronisches Ulcus duodeni. Zustand nach Gastroenterostomie. Ektasie des Magens mit erheblicher Entleerungsverzögerung. Gastritis. Säurewerte wechselnd mit viel Schleim, maximal freie Salzsäure 35; Gesamt-Acidität 68. Nach einem Monat ist der Blutbefund trotz der beiden Transfusionen nahezu unverändert. Hgl. 23 %, Ery. 1,8 Mill., Leukocyten 3700. Wegen der völlig darniederliegenden Blutregeneration (die anfänglich stark erhöhten Reticulocyten (143‰) sind im Laufe der Wochen auf 28 ‰ abgesunken) wurde die intravenöse Behandlung mit 10 mg ascorbinsaurem Eisen täglich durchgeführt. Bereits nach 5 Tagen Anstieg der Reticulocyten von 28 auf 63 ‰, Hämoglobinanstieg von 23 auf 27 %, Ery. von 1,8 auf 2,3 Mill. Die intravenöse Therapie wurde 37 Tage durchgeführt und führte zu einem Hgl.-Anstieg auf 56 % und 4,3 Mill. Ery. Da die Patientin aus äußeren Gründen entlassen werden mußte, wurde sie zu Hause auf unseren Rat mit 3 mal 5 ccm pro die einer Lösung von ascorbin-

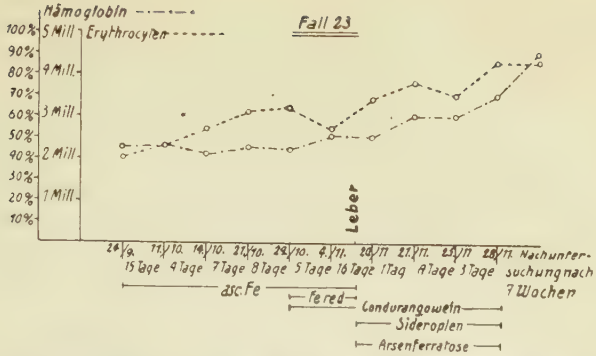
saurem Eisen = 300 mg Eisen mit Zitronensaft behandelt, die ohne Beschwerden vertragen wurde. Unter dieser Behandlung stieg das Hgl. in weiteren 6 Wochen auf 83 % und 5,2 Mill. Ery. Die Patientin blühte während der Behandlung sichtlich auf, gewann ihre Körperkräfte wieder zurück, der Appetit nahm zu, die Magen-

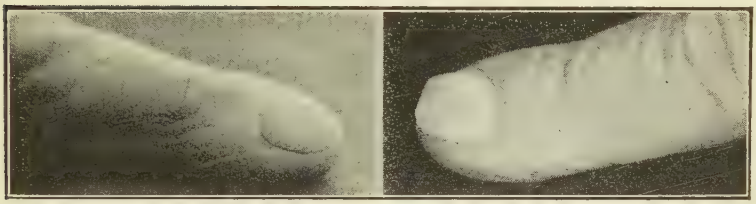


beschwerden verloren sich. Auffallend war das rasche Schwinden der Mattigkeit und der Muskeladynamie noch vor Einsetzen einer wesentlichen Hgl.-Zunahme.

Fall 22 (E. M. K. G. 964/35): 53jährige Ehefrau kommt wegen großer Schwäche und Mattigkeit, Apathie, Atemnot, Kribbeln in den Fußsohlen, Frostgefühl, schlechtem Appetit und Erbrechen in die Klinik. Blässe seit mehreren Jahren. Die Untersuchung ergibt außer einer Anacidität, welche auf Histamin noch etwas Säure abscheidet (freie Salzsäure 28, Ges.-Acid. 40 nach 1 mg Histamin), keinen pathologischen Organbefund. Zungenschleimhaut atrophisch, glatt. Blutstatus: Hgl. 12 % (!), Ery. 1 Mill., Färbeindex 0,6, Leukocyten 3100, davon Stabkernige 3 %, Segmentkernige 38 %, Eosinophile 4 %, Mononucleäre 11 %, Lymphocyten 24 %. Reticulocyten 26 ‰, davon Gruppe I: 1, II: 4, III: 10, IV: 11. Thrombocyten 85 000. Bilirubin 0,36 mg %. Mikrocytose, Durchmesser 6,5 μ, Volumen 57 μ^3. Da Patientin mehrmals täglich erbrach, kaum etwas zu sich nehmen konnte, wurde sofort mit intravenöser Eisentherapie begonnen. (Täglich 1 ccm = 10 mg Eisen). Bereits nach 8 Tagen trat eine deutliche Besserung ihres Zustandes ein: Anstieg des Hgl. auf 17 %, Ery. auf 1,8 Mill. Reticulocyten auf 57 ‰. Viel eindrucksvoller als die Änderung des Blutstatus war die Änderung des Gesamtbefindens. Die Adynamie wich, während Patientin vorher nicht mehr stehen konnte, stand sie jetzt kurze Zeit auf, das Erbrechen wurde seltener und der vollständig verschwundene Appetit kam wieder. Es erscheint kaum möglich, diese Änderung des Gesamtbefindens auf die bis dahin nur geringe Zunahme des Hämoglobins zu beziehen. Die intravenöse Therapie wurde 4 Wochen fortgesetzt und führte in dieser Zeit zu 37 % Hgl. und 3,2 Mill Ery. Es wurde dann zu peroraler Verabreichung von ascorbinsaurem Eisen übergegangen (300 mg täglich). Auch diese Verabreichung wurde gut vertragen und in 3 Wochen ein weiterer Anstieg bis zu 62 % Hgl. und 4,1 Mill. Ery. erreicht. Patientin mußte dann aus äußeren Gründen entlassen werden.

Fall 23 (E. R. K. G. 1937/35): 44jährige Reinemachefrau in gutem Ernährungs- und Kräftezustand klagt seit 14 Monaten über Blutarmut, Mattigkeit, Kurzatmigkeit beim Treppensteigen, Kopfschmerzen und Wadenkrampf. Auskultatorisch und röntgenologisch kein pathologischer Herzbefund. Alkoholprobetrunk anacid, auf Imido Anstieg bis freie Salzsäure 25; Ges.-Acid. 50. Senkung nach Westergreen 1 Stunde, 18; 2 Stunden 35; 24 Stunden 122. εb 0,52, Serumeisen 0,122 mg %. Hgl. 45 %, Ery. 2,0 Mill., Färbeindex 1,12. Leukocyten 3000 (Jugendliche 2 %, Stabkernige 3 %, Segmentker-





Der Fingernagel der Patientin von Fall 23 zeigt 5 Monate nach Beginn der Behandlung wieder vollkommen normales Wachstum.

Der Fingernagel dieser Patientin vor der Behandlung. Man sieht deutlich seinen flachen, abgeplatteten, sehr spröden und rissigen Zustand. Die Hohlnagelbildung kommt leider auf dieser Photographie nur undeutlich zum Ausdruck.

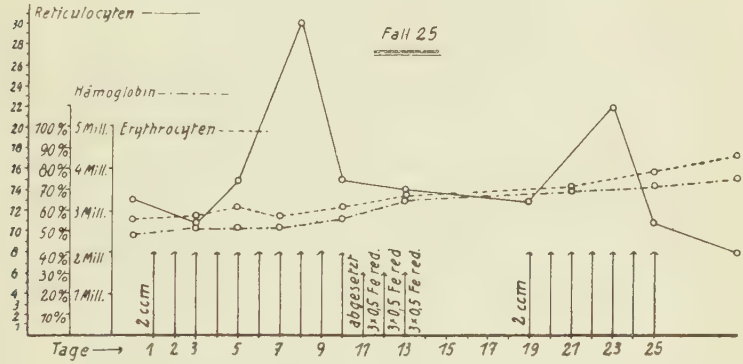
nige 43 %, Eosinophile 3 %, Lymphocyten 49 %). Grundumsatz 20 % Steigerung. Gleichzeitig klagt Patientin über sprödes Haar mit starkem Ausfall, pelzige, trockene Zunge, die bisweilen blutet. Die Fingernägel sind flach, abgeplattet, sehr spröd und rissig; am Zeigefinger sogar nach innen gebogen (Hohlnagelbildung). Die Patientin erhält 19 Tage täglich 1 ccm ascorbinsaures Eisen und 3 mal 8 Tropfen Salzsäure. Während dieser Zeit bleibt das Hgl. gleich, die Erythrocyten dagegen steigen von 2,0 auf 3,4 Mill. Nun bekommt die Patientin zu dieser intravenösen ascorbinsauren Eisen-Therapie 2 Wochen lang täglich 3 mal 0,5 g Ferrum reductum und 3 mal 1 Eßlöffel Condurangowein mit dem Erfolg, daß das Hgl. auf 50 % ansteigt. Die Erythrocyten betragen 2,7 Mill. Seit der Ferrum-reductum-Gabe ist also eine tägliche Hgl.-Zunahme von 1/3 % zu verzeichnen. Das Allgemeinbefinden ist bedeutend gebessert, die Menstruationsblutung tritt geringer auf im Gegensatz zu den vorherigen, sehr starken Blutungen. Ascorbinsau-

res Eisen und Ferrum reductum werden abgesetzt und täglich 1 ccm Sideroplen in Verbindung mit 3 mal ½ Eßlöffel Arsenferratose verabreicht, daneben 2 Tage je 100,0 g Frischleber. Nach 2 Wochen haben die Ery. 4,3 Mill. erreicht, das Hgl. beträgt 70 %, was einer täglichen Zunahme um 3 % entspricht. Die Patientin wird in einem wesentlich gebesserten Zustande nach Hause entlassen. Die Fingernägel zeigen nicht mehr die anfänglich bestehende Sprödigkeit. Der Haarwuchs ist besser, das Haar im ganzen weicher und geschmeidiger. Bei einer Nachuntersuchung nach 7 Wochen ergab sich 90 % Hgl., 4,28 Mill. Ery., 5400 Leukocyten. 8 Wochen danach wurde Patientin noch einmal untersucht. Während dieser Zeit hatte sie keinerlei Mittel für ihre Gesundheit gebraucht und wies einen Hgl.-Gehalt von 82 % auf. Die Ery. waren mit 4,24 Mill. gleich geblieben. Leukocyten 5400. Nach Alkoholprobetrunk werden noch anacide Werte entwickelt, die auf Imido in kürzerer Zeit stärker und anhaltender reagieren. (10 Minuten nach Imido freie Salzsäure 32, Ges.-Acid. 70, 40 Minuten andauernd, dann wieder anacid werdend.)

Fall 24 (Ch. Sch. K. G. 1253/33): 24jährige Ehefrau klagt seit 3 Jahren über zunehmende allgemeine Schwäche, Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, sehr starke Regel mit großen Blutverlusten, Druck- und Völlegefühl in der Magengegend, Appetitlosigkeit. Patientin hat bereits verschiedene Kuren durchgemacht. Auch Eisenbehandlung wurde versucht ohne eindeutigen Erfolg. (Magenbeschwerden!). Blutstatus: Hgl. 27 %, Ery. 2,8 Mill., Färbeindex 0,5, Leukocyten 2400 (!), davon Segmentkernige 33 %, Basophile 3 %, Eosinophile 11 %, Mononucleäre 3 %, Lymphocyten 50 %. Serum fast wasserhell. sb 0,2. Leichte Mikrocytose. Durchmess. = 7,0 μ (nach Price-Jones). Volumen 61 μ^3. An mehreren Fingern deutliche Hohlnägel. Der Nagel war in der Mitte kahnförmig eingedellt und dabei spröd und rissig. Magenuntersuchung ergibt histaminrefraktäre Achylie. Beginn der Behandlung mit intravenösen Injektionen von 1 ccm ascorbinsaurem Eisen täglich. Bereits nach 6 Injektionen leichter Anstieg von Ery. und Hgl. Dann Übergang zu peroraler Behandlung mit 2 mal 5 ccm ascorbinsaurer Eisenlösung (= 600 mg Eisen) täglich. Dabei Anstieg der Werte in 4 Wochen auf 81% Hgl. und 4,9 Mill. Ery. In weiteren 18 Tagen auf 84% Hgl. und 5,3 Mill. Ery. Auch in diesem Falle war die Besserung des Allgemeinbefindens, besonders das Schwinden der Schwäche bereits vor einem wesentlichen Anstieg der Blutwerte sehr auffallend. Besonders eindrucksvoll war die Veränderung der Magensekretion unter dem Einfluß der Eisenbehandlung. Die erste Magenuntersuchung (fraktionierte Ausheberung nach Alkoholprobetrunk) wurde anläßlich einer Begutachtung der Patientin durch-

geführt. Die Untersuchung ergab eine komplette Achylie; auf 1 mg Histamin trat keine Änderung der Aciditätskurve ein. Die zweite Magenuntersuchung fand nach 11 Monaten vor Beginn der Eisenbehandlung statt. Die erhaltene Aciditätskurve ist absolut identisch mit der 11 Monate vorher gewonnenen Kurve. Die Gesamtsäurewerte stiegen langsam von 0 bis 18 an, das Salzsäuredefizit sinkt langsam bis —20 ab, auf Histamin keine Änderung. Nach 5-wöchiger Eisenbehandlung wurde die dritte Magenuntersuchung vorgenommen. Dabei trat schon nach 20 Minuten freie Salzsäure auf. Die Säurewerte betrugen + 10/22. In der Literatur liegt eine ähnliche Beobachtung von Buinewitsch (1) vor, welcher ebenfalls nach Besserung der Anaemie das Auftreten von Salzsäure im Magen bei einem Fall von achylischer Chloranaemie beobachtet hat. Auf die Deutung dieses Befundes werde ich später zurückkommen.

Fall 25 (A. C. K.G. 2412/34): 52jährige Ehefrau mit blutendem Ulcus ventriculi, Perigastritis, Periduodenitis, hypochromer Anaemie. Krampfartige Schmerzen in der Magengegend, Übelkeit, Erbrechen (auch von Blut, vor der Einlieferung etwa 3 bis 4 Tassen). Benzidinprobe im Stuhl positiv. Zur Charakterisierung der Säurewerte sei angegeben, daß der Nüchternsaft eine Gesamt-Acidität von 42 und freie Salzsäure — 44 aufweist. Auf Alhoholprobetrunk



entwickeln sich nach 80 Minuten normacide Werte: freie Salzsäure 48; Ges.-Acid. 58. Es wird Ulcuskur gegeben. Das Blutbild zeigt Hgl. 60 %, Ery. 2,8 Mill., Färbeindex 1,0. Verabreichung von Cebion. Der Blutstatus fällt in den folgenden 6 Tagen auf Hgl. 49 %, Ery. 2,6 Mill. ab. Patientin erhält ascorbinsaures Eisen 10 Tage lang 2 ccm, zusammen 200 mg Eisen. Bereits nach 2 Tagen wesentliche Besserung des subjektiven Befindens. Der Blutstatus steigt

nach diesen 10 Tagen auf Hgl. 56 %, Ery. 3,1 Mill. Ascorbinsaures Eisen wird abgesetzt und Ferrum reductum gegeben. 3 Tage lang 3 mal 0,5, zusammen 3,5 g. Hgl. steigt weiter auf 65 %, Ery. 3,3 Mill. Patientin fühlt sich zwar wohler, Benzidinprobe ist negativ geworden, aber nach 6 Tagen kommt es zu heftigen, krampfartigen Anfällen in der Magengegend, die den Verdacht auf eine Perforation aufkommen lassen. Die Chirurgische Klinik diagnostiziert eine gedeckte Magenperforation, die keiner operativen Behandlung bedarf. Da nach unserer Ansicht diese gewaltige Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf die Ferrum reductum-Gaben zurückzuführen ist, geben wir jetzt 7 Tage lang 2 ccm ascorbinsaures Eisen, zusammen 140 mg, zumal die Patientin erheblich untergewichtig (42,1 kg) und von schlechtem Allgemeinbefinden ist. 4 Tage nach der letzten Injektion fühlt sich Patientin schon bedeutend wohler und 14 Tage nach dieser Eisengabe ist das Hgl. auf 76 %, die Ery. auf 4,4 Mill. angestiegen. Ferner ist eine Gewichtszunahme auf 44,4 kg zu verzeichnen und die röntgenologische Kontrolluntersuchung ergab ein weit kleineres Ulcus als bei der Aufnahme vor 8 Wochen. Patientin wird als wesentlich gebessert entlassen.

Fall 26 (L. L. K. G. 1714/35): 32jährige Fabrikarbeiterin mit chronischer Bronchitis putrida und bronchiektatischer Caverne im linken Unterlappen. Allgemeiner Kräfteverfall, Schwindelanfälle, Schwächegefühl, Gewichtabnahme (innerhalb 6 Monate von 53,9 auf 43,4 kg), mangelhafter Ernährungs- und Kräftezustand. Blasses, elendes, kraftloses Aussehen, Muskulatur schlaff und sehr zurückgebildet, dürftiges Fettpolster. Sichtbare Schleimhäute schwach durchblutet. Keine Tbc-Bazillen. Temperatur und Puls nicht erhöht. Bei Punktion mehrere Kubikzentimeter dicker, rahmiger Eiter, schwach hämolysierende Streptokokken enthaltend. Senkung stark erhöht (1. Std. 78, 2. Std. 101, 24 Stdn. 112 Teilstriche nach Westergreen). Hgl. 80 %, Ery. 4,4 Mill. Behandlung mit Neo-Salvarsankur, anschließend Anastil, Mastkost, außerdem ascorbinsaures Eisen und zwar 8 Tage lang je 2 ccm, 4 Tage je 1 ccm, zusammen 20 ccm = 200 mg Eisen mit dem Erfolg, daß das Hgl. auf 85 %, die Ery. auf 5 Mill. ansteigen. Die Senkung ist auch gebessert, ebenso das Allgemeinbefinden und Aussehen. Geringe Gewichtszunahme. Auswurfmengen zurückgegangen. Nach 5 Tagen Pause wird wieder 12 Tage je 1 ccm ascorbinsaures Eisen (zusammen 120 mg) verabreicht und es ist wieder eine Besserung zu verzeichnen: Hgl. 87 %, Ery. 5,1 Mill. Senkung 1. Std. 45, 2. Std. 75, nach 24 Stdn. 100 Teilstriche nach Westergreen. Nach weiteren 5 Tagen Pause werden wiederum 8 Tage lang 1 ccm ascorbinsaures

Eisen pro die (insgesamt 80 mg) gegeben. Das Blutbild zeigt am Ende dieser Dosierung 87 % Hgl. und 5,1 Mill. Ery., war aber um die Mitte der Kur auf 90 % Hgl. und 5,4 Mill. Ery. angestiegen. In wesentlich gebessertem Zustand, mit nur noch ganz wenig eitrigem Sputum, fast normaler Senkung (1. Std. 8, 2. Std. 30, 24 Stdn. 82 Teilstriche) und einer Gewichtszunahme von 7 kg wird die Patientin bei gutem Allgemeinbefinden entlassen.

Fall 27 (E. P. K. G. 1930/35): 38jährige Patientin mit dekompensierter Mitralstenose und Mitralinsuffizienz. Verdacht auf Aorteninsuffizienz, Kreislaufinsuffizienzerscheinungen. Lungenstauung. Außerdem ergibt die Röntgenuntersuchung des Magens Gastroptose, fixierte Transveroptose, Verdacht auf Ulcus ad pylorum, Gastritis. Nach Alkoholprobetrunk Anacidität (nach 40 Minuten Ges.-Acid. + 6, freie Salzsäure — 2) auf Imido Anstieg auf Ges.-Acid. 25 und freie Salzsäure 35 (nach 20 Minuten), und nach 50 Min. (= 90 Minuten nach Alkoholprobetrunk) Ges.-Acid. 45, freie Salzsäure 35. Ein Fibroadenom der rechten Mamma wird während des Klinikaufenthaltes exstirpiert. Fleischfreie, salz- und wasserarme Kost. Behandlung mit spezifischen Herzmitteln. Gegen die sekundäre Anaemie (Hgl. 60 %, Ery. 3,2 Mill.) wird Ferro stabil. gegeben, insgesamt 2,1 g innerhalb von 8 Tagen. Hgl. 65 %, Ery. 3,3 Mill. Es wird weiter 12 Tage täglich 6 mal 0,05 Ferro stabil. verabreicht und von der Patientin gut vertragen. Das Hgl. steigt auf 70 %, Ery. auf 4,46 Mill. Jetzt wird Ferro stabil. abgesetzt und ascorbinsaures Eisen gegeben und zwar 2 Tage 0,5; 2 Tage 0,75; 1 Tag 1 ccm. Hgl. steigt auf 93 %, Ery. 4,98 Mill. Der Färbeindex hat sich von 0,78 auf 0,9 verändert. Nach weiteren 6 Tagen bei täglicher Gabe von 1 ccm ascorbinsaurem Eisen beträgt das Hgl. 85 %, die Ery. 4 Mill. und nach weiteren 8 Tagen mit täglich 1 ccm ascorbinsaurem Eisen steigt das Hgl. auf 92 %, Ery. 5,0, Färbeindex 0,9. Abgesetzt, da Patientin auf 12 Tage nach der Chirurgischen Klinik zur Exstirpation eines Fibrodenomes in der rechten Mamma verlegt wird. Nach dieser Pause zeigt das Blutbild 80 % Hgl. und Ery. 5,6 Mill., Färbeindex 0,7. Patientin wird entlassen.

Fall 28 (M. K. K. G. 1762/35): 36jährige Ehefrau mit Mitralinsuffizienz und Hypertonie (R. R. 205/145) in dekompensiertem Zustand. Blutbild ungefähr normal (Hgl. 85 %, Ery. 4,5 Mill.). Serumfarbstoffgehalt erhöht. Leber vergrößert und hart. Hochgradige Linksverschiebung des Herzens und Stauungserscheinungen in den Lungen. Im Elektrokardiogramm schwerer Myocardschaden und Verdacht auf Myocarditis. Temperatur bei der Aufnahme normal. Intensive Herzbehandlung mit Pandigal, Coramin und Cardiazol,

später Strophantin und Salyrgan. Außerdem Vigantol. Schnelle Entwässerung mit Schwinden der Zeichen der Dekompensation. Temperatursteigerung legt Verdacht auf eine rezidivierende Endocarditis nahe. Nachdem diese abgeklungen war, Entferung der chronisch vereiterten Mandeln in der Ohrenklinik. Nach der Tonsillektomie traten erhebliche Blutungen auf, die zu einer sekundären Anaemie führten: Hgl. 60 %, Ery. 2,9 Mill., Färbeindex 1,0. Behandlung mit Ferro stabil., insgesamt 2,1 g innerhalb 8 Tagen. Keine wesentliche Änderung des Blutbildes: Hgl. 60 %, Ery. 3,5, Färbeindex 0,85. Deshalb Verabreichung von ascorbinsaurem Eisen 1 mal 0,5 ccm; 1 mal 0,75 ccm; 5 mal 1 ccm (zusammen 6,25 ccm = 62,5 mg ascorbinsaures Eisen). Hgl. ist nach diesen 7 Tagen gestiegen auf 70 %, Ery. 3,7 Mill., Färbeindex 0,9. Nach weiteren 4 Tagen mit täglicher Injektion von 1 ccm ascorbinsaurem Eisen (zusammen 4 ccm = 40 mg ascorbinsaures Eisen) Hgl. 80 %, Ery. 4,8 Mill., Färbeindex 0,9. Es werden noch 3 Tage täglich 1 ccm ascorbinsaures Eisen injiziert mit dem Erfolg, daß das Hgl. auf 85 %, die Ery. auf 4,9 Mill. ansteigen. Färbeindex 0,84. Die Injektionen wurden gut vertragen. Patientin war täglich aufgewesen und fühlte sich ausgezeichnet. Sie wurde mit annähernd normalem Blutbefund entlassen.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei allen Anaemien, sowohl den leichteren, als auch den schwersten, zeigt die intravenöse Injektion von täglich 10 mg ascorbinsaurem Eisen einen Anstieg der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte. Die Größe des Anstieges bewegt sich zwischen 0,9 und 1,7 % Hämoglobin pro die. Er beträgt im Durchschnitt 1,3 % Hgl. Setzt man die Behandlung genügend lange fort, erreicht man normale Werte. Im allgemeinen geht die Zunahme der Zellzahl der Zunahme des Hämoglobingehaltes voraus. Wenn man bedenkt, daß bei peroraler Medikation von Ferrum reductum die hundertfache bis tausendfache Menge notwendig ist, um diese beschriebenen Eisenwirkungen zu erzielen, erscheint es auf den ersten Blick erstaunlich. Es ist bekannt, daß der größte Teil des peroral verabreichten Eisens wieder im Stuhl erscheint. Wenn man aus der Größe der Wirkung einen Schluß auf die Größe der Eisenresorption machen darf, so würden die intravenös zugeführten Mengen etwa der Größe des resorbierten Eisens entsprechen. Ähnliche Beobachtungen sind bereits von Heath, Strauß und Castle (5) gemacht worden. Sie haben festgestellt, daß 1000 mg peroral pro die verabreichten Eisens etwa dieselbe Wirkung haben, wie 32 mg parenteral in Form von Eisenzitrat. Die letztere Anwendung fan-

den die Autoren jedoch toxisch wirkend, so daß die perorale Medikation vorzuziehen ist. Auch Sonnenfeld (13) berichtet, daß er mit einem intramuskulär anwendbaren Eisenpräparat (Sideroplen) bei Anwendung von 10 mg pro die eine echte Zunahme der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte beobachtet hat.

Die therapeutische Bedeutung der intravenösen Eisenanwendung liegt zweifellos darin, daß es gelingt, schwere eisenempfindliche Anaemien, bei denen schwerere Magen- und Darmstörungen eine perorale Eisenanwendung unmöglich machen, zur Heilung zu bringen.

Unsere Beobachtungen haben ferner auch gezeigt, daß bei peroraler Anwendung von ascorbinsaurem Eisen bereits sehr kleine Eisenmengen eine deutliche Eisenwirkung ausüben. In Dosen von 300 bis 600 mg pro die konnte, wie Fall 24 zeigt, eine sehr rasche Restitutio ad integrum bei einer sehr schweren Anaemie erreicht werden, die früher bereits mit anderen Eisenpräparaten erfolglos behandelt worden ist. Ob bei unseren Versuchen auch der Ascorbinsäure, der nach den Untersuchungen von Seyderhelm (12) eine eindeutige, das Knochenmark stimulierende Wirkung zukommt, eine wesentliche Bedeutung zuzuschreiben ist, ist schwer zu entscheiden. Das Hauptgewicht der Wirkung liegt nach unserer Meinung sicher auf der Eisenkomponente.

Zum Mechanismus der Eisenwirkung.
(Eisenmangelkrankheit)

Für den Mechanismus der Eisenwirkung gestatten unsere Beobachtungen auch einige Betrachtungen. Die Anschauungen über diese Frage sind sehr umstritten und gerade in neuerer Zeit durch klinische Beobachtungen über die eisenempfindlichen Anaemien wieder mehr in den Vordergrund des Interesses gerückt. Nach Ansicht mancher Autoren kommt bei diesen Anaemiefällen eine Materialwirkung des Eisens bei einem vorliegenden Eisenmangel in Frage, während Nägeli (9) sich erst vor kurzem für die reine Reiztheorie entschieden hat. Daß dem Eisen zweifellos eine Reizwirkung auf das Knochenmark auch bei Gesunden zukommt, beweisen die neuen Untersuchungen von Wichels und Höfer (15) und unsere eigenen Beobachtungen nach parenteraler Eisenverabreichung. Wie die Fälle 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 zeigen, sieht man einige Zeit nach der Eiseninjektion einen deutlichen kurzdauernden Reticulocytenanstieg im peripheren Blut, der als Ausdruck einer Reizwirkung auf das Knochenmark gedeutet werden muß. Allerdings

ist diese Reizwirkung eine unspezifische, denn wir erhalten sie ebenso nach Verabreichung verschiedener Vitamine (Seyderhelm) (12), nach Reizen im Zentralnervensystem (Ginzberg und Heilmeyer) (4) und nach anderen verschiedenen Eingriffen. Mit dieser Feststellung einer kurzdauernden Reizwirkung kann man nicht viel für die Erklärung der klinischen Eisenwirkung anfangen. Dafür erhebt sich die Grundfrage, ob bei den eisenempfindlichen Anaemien ein wirklicher Eisenmangel vorliegt, was bis heute noch nicht sicher bewiesen ist, obwohl diese Meinung von sehr vielen Autoren vertreten wird. Die Annahme einer Mangelkrankheit ist aus rein klinischen Gesichtspunkten naheliegend durch die zahlreichen beobachteten Begleitsymptome, die auffallende Mattigkeit und Adynamie, die bei anderen Anaemieformen in diesem Ausmaße nicht beobachtet werden können (Fall 22). Ferner die Nagelveränderungen, bestehend in Hohlnagelbildung und Nagelbrüchigkeit, Veränderungen des Haarwuchses (sprödes, trockenes Haar, besonders dünnes Haar und Haarausfall), dazu Glossitis, Athrophie der Zungen- und Rachenschleimhaut, Paraesthesien, Menstruationsstörungen. (Fall 22, 23, 24). In diesem Zusammenhang sei an die Arbeit von M. B. Schmidt (11) erinnert, welcher erstmals diese Begleitsymptome des Eisenmangelzustandes experimentell beobachtet hat. Er fand genau dieselben Veränderungen an den Anhangsgebilden der Haut. Die Mäuse der 3. eisenarmen Generation zeigten einen spärlichen und langsamen Haarwuchs, ein struppiges Fell und häufig kahle Stellen im Haarkleid. Die Adynamie dieser Tiere schildert er wie folgt: Beim Laufen zittern und wackeln sie häufig, oft werden sie zu schwach, um den Rand der gewöhnlichen Futterschalen zu erreichen. Dazu kommt eine hochgradige, allgemeine Wachstumshemmung der jungen Tiere. Die sämtlichen Erscheinungen gingen unter Eisengaben restlos zurück. Dasselbe konnten wir klinisch beobachten. Das Schwinden der Adynamie trat bei intravenöser Eisenanwendung viel rascher ein als der Anstieg der Hämoglobinwerte. Man hat den Eindruck, daß die Eisengaben wie die Zuführung eines fehlenden Vitamins wirken. Zur Erklärung dieser Beobachtung ist daran zu denken, daß das Eisen im Organismus nicht nur als Baustein des Hämoglobins erscheint, sondern daß viele wichtige Fermente und Zellkatalysatoren eisenhaltige Stoffe sind, wie das Cytochrom, die Katalase, Oxydase und Peroxydase und vor allem das Atmungsferment Warburgs. Sicher unterliegen auch diese Stoffe ähnlich dem Hämoglobin einem Stoffwechsel und auch die übrigen Körperzellen kommen in einen Zustand des Fermentmangels. Für die ständig sich mausernden Zellen, also für die Epithelien der Schleimhäute, für die Zellen der äußeren Haut und ihre Anhangsgebilde ist das zum mindesten wahrscheinlich. Dann wäre auch

erklärlich, daß sich der Eisenmangel vor allem an den sich mausernden Organen, wie Blut, Haut, Haare, Nägel und Schleimhäuten bemerkbar macht.

Von diesem Standpunkt aus erscheinen die eisenempfindlichen Anaemieformen als ein einheitliches Krankheitsbild, das eine Avitaminose darstellt, deren fehlendes Vitamin das Eisen ist. Nun erhebt sich die Frage nach der Ursache des Eisenmangels. Das vorliegende Material gibt auch darüber einige Auskunft, welche mit den in der Literatur vorliegenden Meinungen durchaus übereinstimmt. Theoretisch kann Eisenmangel entstehen:

1. durch Eisenverluste nach außen;
2. durch verminderte Eisenzufuhr;
3. durch verminderte Resorption aus dem Darmkanal;
4. durch Störung des intermediären Eisenstoffwechsels.

In unseren Fällen liegen größere Eisenverluste nach außen infolge großer Blutverluste im Fall 14, 15, 16, 21, 24, 28 vor. Eine verminderte Eisenzufuhr durch die Nahrung kommt in Fall 17 (sehr schlechte Ernährung, heruntergekommener Wanderbursch) in Frage. In Fall 11, 12, 19, 20, 21, 25 wurde Ulcusdiät verabreicht. Diese ist aber sehr eisenarm. Während der gesunde im Eisengleichgewicht befindliche Mensch zwischen 25 und 27 mg Eisen täglich ausscheidet und etwa dieselbe Menge täglich zuführt, sinkt die Eisenausscheidung nach Ulcusdiät auf 3 bis 5 mg pro die (Heilmeyer und Schadt) (7). Diese geringen Eisenmengen reichen für den Ersatz der großen Eisenverluste nicht aus.

Nach unseren Beobachtungen liegt auch ein sehr wichtiger Faktor für die verminderte Eisenresorption in der Anacidität und in den Störungen der Verdauung, wie auch von vielen Untersuchern angegeben ist. Fall 11, 12, 15, 17, 20, 22, 24, 25 zeigen eine Anacidität oder Subacidität. Dazu fanden sich in diesen Fällen und röntgenologisch Gastritiden verschiedenen Grades vor. Es ist immer zu beobachten, daß 2, manchmal 3 Faktoren, die im Sinne eines Eisenmangels wirksam sind, im einzelnen Falle zusammentreffen, so daß auch daraus eine gewisse Stütze für die Annahme einer Mangelkrankheit gegeben ist.

Unsere Beobachtungen gestatten auch noch einige Aussagen über die quantitativen Verhältnisse der Eisenassimilation. In Fall 16 betrug die Hämoglobinzunahme während der Behandlung 44 %. Das entspricht bei der Annahme eines Gesamthämoglobinbestandes von 500 g und bei einer annähernd gleichbleibenden Gesamtblutmenge einer Zunahme von rund 220 g Hämoglobin. Diese wurde durch Injektion von 310 mg Eisen erreicht. Jedoch reicht diese Eisenmenge nur zur Bildung von rund 93 g Hämoglobin aus. Ähnlich liegen die Verhältnisse in Fall 18. Hier wurde nach derselben Berechnung durch Injektion von 140 mg Eisen 100 g

Hämoglobin neu gebildet, obwohl die 140 mg Eisen nur zum Aufbau von etwa 52 g Hämoglobin ausreichen. Genau dasselbe zeigen die Fälle 21 und 22. Im Fall 21 ist die wirklich gebildete Hämoglobinmenge nach unserer Berechnung 170 g, die aus dem zugeführten Eisen entstehende nur 111 g. Im Fall 22 lauten die entsprechenden Zahlen 125 g und 84 g. In allen Fällen ist also die wirkliche Hämoglobinzunahme bedeutend größer, als der injizierten Eisenmenge entspricht. Bei dieser Berechnung sind die Annahmen so gemacht, daß die wirkliche Hämoglobinzunahme wahrscheinlich noch viel größer ist. Das zeigt, daß das zugeführte Eisen nicht nur als Baustein wirken kann, sondern daß es darüber hinaus offenbar die Neuverwendung von Nahrungseisen oder von Depoteisen anregt. Man müßte dann annehmen, daß der Organismus im Zustande des Eisenmangels in einen circulus vitiosus gerät, in welchem die Aufnahme oder Verwendung von Nahrungsstoffen oder Depoteisen durch die Zelle herabgesetzt ist.

Der Fall 24 zeigt in dem Verhalten der Magendrüsen ein Beispiel, wie dieser circulus vitiosus zustandekommen kann. Die Subacidität führt zu verminderter Eisenresorption. Unter dem Einfluß des eintretenden Eisenmangels erlöscht die Funktion der Magendrüsen völlig, was wiederum zu einer weiteren Verschlechterung der Eisenresorption führt. Durch die medikamentöse Zufuhr neuen Eisens wird dieser fehlerhafte Kreis durchbrochen, die Funktion der Magendrüsen kommt wieder in Gang und dadurch wieder eine Verbesserung der Eisenresorption. Ähnlich können die Verhältnisse auch bei anderen Zellen liegen. Wenn man die Dinge so ansieht, dann kommt man zu dem Ergebnis, daß weder die Reiztheorie noch die Materialtheorie der Eisenwirkung allein Geltung hat, sondern daß ein wechselvolles Ineinandergreifen beider Vorgänge vorliegt.

Zum Schluß noch eine Betrachtung über die Erythrocytenbildung im Knochenmark. Die Bildung von morphologisch abweichenden und häufig mißgestalteten Zellen bei eisenempfindlichen Anaemien steht fest. Der Zelldurchmesser und das Zellvolumen sind erniedrigt, die Zellgrößen sind uneinheitlich. Die gebildeten Zellen sind biologisch minderwertig, wie Studien über die Blutmauserung ergaben (Heilmeyer und Chang) (6). Diese biologische Wertigkeit der Erythrocyten bei den eisenempfindlichen Anaemien ist dem morphologischen Zellverhalten weitgehend parallel. In allen Fällen, in denen bei Blutungsanaemien oder achylischen Chloranaemien eine stärkere Mikrocytose und Volumverminderung festgestellt werden konnte, war auch die Mauserung erhöht. Waren Zelldurchmesser und Zellvolumen gegenüber der Norm nicht wesentlich verändert, so war auch die Mauserungsgröße normal.

Genau dieselbe Besserung der Zellen sehen wir unter dem Einfluß der Eisenbehandlung auch an den Anhangsgebilden der Haut. So konnten wir in den Fällen 23 und 24 nach halbjähriger Eisenbehandlung eine deutliche Besserung des Nagelwachstums in qualitativer Hinsicht feststellen. Eine andere Patientin berichtet, daß sie, seitdem sie mit großen Eisendosen behandelt wird, eine Besserung ihres Haarwachstums bemerkt. Während die Haare bisher jeden Morgen büschelweise ausgegangen sind, ist das jetzt nicht mehr der Fall.

Bei den eisenempfindlichen Anaemien findet man wie bei der perniciösen Anaemie im Knochenmark an Stelle des Fettmarkes ein hypertrophisches rotes Mark, wie Reimann (10) und andere berichtet haben. Dieses Mark enthält besonders zahlreiche unreife Erythroblasten, während die Peripherie keine oder nur eine schlechte Regeneration zeigt und an allen Zellen verarmt. Bei diesen Anaemien kann man also wie beim Morbus Birmer von einer Reifungsstörung im Knochenmark oder von einer Knochenmarkssperre sprechen. Das Charakteristische einer solchen Reifungsstörung, das sich auch in der Peripherie ausdrückt, ist das Auftreten abnorm unreifer Reticulocytenformen im strömenden Blut, das Heilmeyer bei perniciöser Anaemie beschrieben hat. Wir können genau dasselbe in Fall 22 beobachten. Trotz einer verhältnismäßig kleinen Gesamtzahl von 26 ‰ finden wir abnorm jugendliche Formen der Gruppen I und II, während die physiologische Regenerationsform der Gruppe IV nur weniger als die Hälfte beträgt. Unter dem Einflusse großer Eisengaben wird die Reifungsstörung plötzlich aufgehoben und die jugendlichen Zellen werden massenhaft in die Blutbahn geworfen. Es kommt zur Reticulocytenkrise, wie Fall 1 zeigt. Mit ascorbinsaurem Eisen haben wir eine so starke Krise trotz besserer Wirkung auf den Hämoglobinanstieg nicht beobachten können (Fälle 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Vielfach kam sogar der Hämoglobinanstieg ohne wesentliche Reticulocytenvermehrung in Gang. Die Reticulocyten fielen sogar im Laufe der Behandlung ab. Man kann daraus schließen, daß das ascorbinsaure Eisen, das ja ein ganz besonderes starkes Redoxsystem darstellt, die Zellreifung im Knochenmark ganz besonders stark beschleunigt und fast nur ausgereifte Zellen ins strömende Blut gelangen läßt.

Der pathogenetische Vorgang, die Reifungsstörung im Knochenmark, die Bildung biologisch minderwertiger Zellen und die dadurch hervorgerufene Steigerung des Blutzerfalls bei den eisenempfindlichen Anaemien ist den entsprechenden Vorgängen bei der perniciösen Anaemie mit den dazu kommenden Störungen an anderen Organen so ähnlich, daß man aus dieser Analogie sehr wohl einen Rückschluß auf die Aetiologie machen kann. Man

kommt dann zu der Ansicht, daß bei beiden Anaemieformen ein Mangel vorliegt. Bei der einen fehlt das Eisen, bei der anderen das Castle-Ferment. Beim Morbus Birmer ist die Störung nur quantitativ viel hochgradiger, sowohl in Hinsicht auf die Knochenmarkssperre als auch auf die Steigerung des Blutzerfalls. Aber in beiden Fällen wird durch die Verabreichung des fehlenden Agens die Reifungsstörung im Knochenmark und ebenso die gesteigerte Hämolyse durch biologisch hochwertige Zellen aufgehoben.

Zusammenfassung.

I. Aus den Beobachtungen geht hervor, daß man mit der geringen Menge von 10 mg Eisen bei intravenöser Injektion von ascorbinsaurem Eisen einen vollen therapeutischen Effekt bei eisenempfindlichen Anaemien erzielt. Diese Therapie ist in allen Fällen, bei denen die perorale Eisenmedikation infolge von Verdauungsstörungen Schwierigkeiten macht, angezeigt. Auch peroral kommt dem ascorbinsaurem Eisen offenbar eine bessere Resorption als anderen Eisenpräparaten zu, da man mit 300 bis 600 mg täglich einen vollen Eiseneffekt erzielen kann.

II. Den Mechanismus der Eisenwirkung betreffend wird gezeigt, daß zwar dem Eisen eine unspezifische Reizwirkung auf das Knochenmark zukommt, daß aber bei den eisenempfindlichen Anaemien mit größter Wahrscheinlichkeit ein echter Eisenmangel vorliegt. Die Begleitsymptome dieser Anaemien, wie trophische Störungen der Haut, des Haarkleides, der Nägel, sowie der hochgradigen Adynamie der Kranken ähneln auffallend den von M. B. Schmidt (11) bei Eisenmangelmäusen beobachteten Störungen. Ebenso wie letztere gehen auch diese klinischen Erscheinungen beim Menschen unter Eisenbehandlung zurück.

III. Die Beobachtung der Fälle ergibt, daß mindestens zwei, häufig sogar drei Faktoren gleichzeitig für das Zustandekommen der Anaemie verantwortlich zu machen sind. Diese Faktoren sind: Eisenverluste nach außen durch Blutungen, Zufuhr eisenarmer Nahrung (Ulcusdiät) und Störungen des Verdauungssystems, besonders Anacidität des Magensaftes.

IV. Über die quantitativen Verhältnisse der Verwendung des einverleibten Eisens lassen die intravenös behandelten Fälle die Tatsache erkennen, daß in allen beobachteten Fällen mehr Hämoglo-

bin gebildet wird, als der Eisenzufuhr entspricht. Das Eisen wirkt also nicht nur als Baustein, sondern gleichzeitig als Reiz für die bessere Ausnutzung von Nahrungseisen oder Depoteisen. Unter dem Eisenmangel tritt also offenbar ein fehlerhafter Zirkel ein, der die Aufnahme und Verwendung von angebotenem oder deponiertem Eisen durch die Zelle verschlechtert.

V. Unter dem Einfluß des Eisenmangels werden biologisch minderwertige Zellen gebildet, die Blutmauserung ist erhöht. Unter der Eisenbehandlung tritt eine Rückkehr zur oder unter die Norm ein. Im Knochenmark besteht gleichzeitig eine Reifungsstörung, welche unter der Eisentherapie plötzlich behoben wird, so daß es manchmal zur Reticulocytenkrise kommt. Bei Behandlung mit ascorbinsaurem Eisen bleibt eine solche Krise trotz ausgezeichneter Wirkung auf den Hämoglobinanstieg aus, was mit einer besonderen Wirkung auf die Beschleunigung der Zellreifung erklärt wird. In Bezug auf Reifungsstörungen im Knochenmark und in Bezug auf die Mauserungsverhältnisse liegt bei den eisenempfindlichen Anaemien ein ähnlicher Mechanismus wie beim Morbus Birmer vor, nur daß in letzterem Fall der Vorgang unter einem anderen morphologischen Bild und quantitativ stärkerem Ausmaße abläuft. Diese Ähnlichkeit im pathogenetischen Geschehen dieser beiden Anaemieformen ist eine weitere Stütze für die Ansicht eines echten Mangelzustandes bei den eisenempfindlichen Anaemien.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik zu Jena angefertigt.

Ich versichere eidesstattlich, daß außer den im Literaturverzeichnis angeführten Arbeiten keine anderweitige Hilfe in Anspruch genommen wurde.

Jena, den 8. Februar 1937.

Literaturverzeichnis.

1) **Buinewitsch,** Anaemia alimentaris, Chloranaemia essentialis achylica. Kongreß Zentralblatt für die gesamte Innere Medizin, Bd. 77, 1934, S. 618.

2) **W. O. Crutz,** Pathogenese der Ankylostoma-Anaemie. Kongreß Zentralblatt für die gesamte Innere Medizin, 1935, Bd. 81, S. 631.

3) **Knud Faber, Kaznelson,** Die Krankheiten des Magens und Darmes. Berlin, Julius Springer, 1924.

4) **R. Ginzberg** und **L. Heilmeyer,** Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Bd. 97, S. 719.

5) **Heath, C. W., M. B. Strauß, W. B. Castle,** Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia. (The parenteral administration of iron). Journal clin. Invest. 11, 1293—1312 (1932). Kongreß Zentralblatt für die gesamte Innere Medizin 1933, Bd. 69, S. 383.

6) **Heilmeyer** und **Chang,** Blutmauserungsstudien bei Anaemien unter besonderer Berücksichtigung der Morphologie der Erythrocyten. Inaug.-Diss. Jena 1935.

7) **Heilmeyer** und **Schadt,** in Arbeit.

8) **Maurer,** im Druck.

9) **Nägeli,** Über die Entstehung und Behandlung der Anaemien. Wiener klin. Wochenschrift 1935, Bd. 1, S. 225.

10) **Reimann, F.,** Die ferrosensiblen chronischen Chloranaemien (Asiderosen) und die therapeutische Wirkung des Eisens bei diesen Anaemien. I. Hämatologische Befunde und Eigenschaften. Zeitschrift für klin. Medizin, 1934, Bd. 126, S. 7.

11) **M. B. Schmidt,** Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. Jena, Gust. Fischer, 1928.

12) **Seyderhelm, R.,** und **Grebe, H.,** Vitamine und Blut. Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1935.

13) **Sonnenfeld, A.,** Über ein injizierbares Eisenpräparat. Klin. Wochenschrift, 6. Jahrg. 1927, Bd. 1, S. 287.

14) **Starkenstein,** Pharmokologie und Toxikologie des Blutes. Handbuch der allgemeinen Hämatologie. Bd. 2, 2. Hälfte, S. 1357: Die Bewertung verschiedener Eisenverbindungen als Heilmittel bei klinischen Anaemien.

15) **Wichels** und **Höfer,** Eisen und Blutbildung. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 45. Kongreß, 1933, S. 356.

Die vorliegende Arbeit führte ich auf Anregung von Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. L. Heilmeyer in der hiesigen Medizinischen Klinik aus.

Herrn Oberarzt Privatdozenten Dr. Ludwig Heilmeyer danke ich an dieser Stelle aufrichtig für die Überweisung des Themas, die Übernahme des Referates und für die Anregungen und Unterstützungen, die er mir zu dieser Arbeit gegeben hat.

Lebenslauf.

Am 27. März 1910 wurde ich, Friedrich Wickler, in Triptis in Thür. als Sohn des Bahnmeisters Oskar Wickler und seiner Ehefrau Martha, geb. Heidrich, geboren.

Von 1916—1920 besuchte ich die Volksschule in Triptis und von 1920—1930 das Reform-Realgymnasium in Saalfeld (Saale), wo ich 1930 die Reifeprüfung bestand. Anschließend bezog ich die Universität Berlin, um Medizin zu studieren und blieb dort vom W.S. 1930/31 bis S.S. 1932. Das folgende Semester verbrachte ich an der Universität in Jena, wo ich im April 1933 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nachdem ich das folgende S.S. 1933 in Berlin studiert hatte, blieb ich während meines weiteren Studiums in Jena (W.S. 1933/34 bis S.S. 1936) und bestand am 5. Februar 1937 mein medizinisches Staatsexamen.